

RO/KR 22.06.2004

KRO.4/1493

REC'D 06 JUL 2004

WIPO

PCT

대한민국 특허청

KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2004-0041673
Application Number

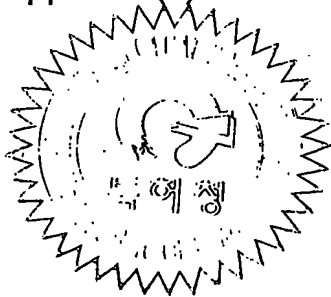
출원년월일 : 2004년 06월 08일
Date of Application JUN 08, 2004

출원인 : (주) 세원메디텍
Applicant(s) Sewon Meditech, Inc.

PRIORITY

DOCUMENT

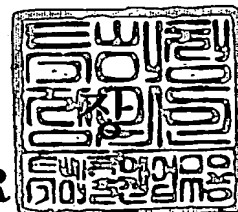
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



2004 년 06 월 22 일

특허청

COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】 특허출원서
【권리구분】 특허
【수신처】 특허청장
【참조번호】 0001
【제출일자】 2004.06.08
【발명의 명칭】 혈구 변형성 측정 장치
【발명의 영문명칭】 Apparatus For Measuring Blood Cell Deformability
【출원인】
【명칭】 (주)세원메디텍
【출원인코드】 1-2003-036665-1
【대리인】
【성명】 임재룡
【대리인코드】 9-1998-000433-8
【포괄위임등록번호】 2004-039416-3
【발명자】
【성명의 국문표기】 구윤희
【성명의 영문표기】 KU, YUN HEE
【주민등록번호】 771124-2772811
【우편번호】 769-961
【주소】 경상북도 의성군 단밀면 낙정리 460
【국적】 KR
【우선권주장】
【출원국명】 KR
【출원종류】 특허
【출원번호】 10-2003-0040650
【출원일자】 2003.06.23
【증명서류】 미첨부
【심사청구】 청구
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 임재룡 (인)

【수수료】

【기본출원료】	0 면	38,000 원
【가산출원료】	30 면	0 원
【우선권주장료】	1 건	20,000 원
【심사청구료】	11 항	461,000 원
【합계】	519,000 원	
【감면사유】	소기업 (70%감면)	
【감면후 수수료】	169,700 원	
【첨부서류】	1. 소기업임을 증명하는 서류[사업자등록증, 공장등록증명서]_1 통	

【요약서】

【요약】

본 발명은 세척이 필요없는 일회용 혈액 유동 채널 키트(일회용 키트)를 이용하여 극소량의 혈액 샘플을 이용해 짧은 시간 내에 혈구의 변형 특성을 측정할 수 있는 혈구 변형성 측정 장치를 제공하는데 그 목적이 있다. 이를 위해 본 발명은 혈구 변형성 측정 장치에 있어서, 혈액 샘플이 직접적으로 접촉하며 일회용으로 사용가능한 일회용 키트(20); 상기 일회용 키트의 한쪽 면에 위치하여 광원을 발생하기 위한 광 발생부(10); 및 상기 일회용 키트에 대기압과 다른 압력을 제공하여 상기 혈액 샘플을 유동시키는 한편, 상기 일회용 키트를 통과하는 혈액 샘플의 혈구들에 의하여 회절된 상기 광원의 영상을 획득함으로써 상기 혈구의 변형성을 측정하기 위한 측정부(30)를 포함한다.

【대표도】

도 1

【색인어】

혈액(blood), 혈구(blood cell), 변형성(deformability), 일회용

【명세서】

【발명의 명칭】

혈구 변형성 측정 장치{Apparatus For Measuring Blood Cell Deformability}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치의 일실시에 내부 구성도.

도 2는 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치 중 일회용 키트의 일실시에 외부 구성도.

도 3은 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치 중 일회용 키트에 혈액 샘플이 채워진 초기 형태를 나타낸 예시도.

도 4는 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치의 일실시에 외부 구성도.

도 5는 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치를 통해 수집된 영상 자료의 다양한 예시도.

도 6은 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치에서 측정된 시간-차압(differential pressure)의 일실시에 그래프.

도 7은 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치를 통해 분석된 혈구의 변형성을 전단응력(wall shear stress)-변형인덱스(DI)로 나타낸 일실시에 그래프.

도 8은 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치 중 차압 발생기의 일실시에 외부 구성도.

도 9는 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치의 또 다른 일실시에 내부 구성도.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<10> 본 발명은 혈구 변형성 측정 장치에 관한 것이다.

<11> 최근, 혈구의 변형성이 혈액의 점도 및 유변 특성에 직접적인 영향 인자로 알려지면서 혈구의 변형성에 대한 측정 장치의 개발이 시도되어 왔다.

<12> 그 중에서도 특히, Clinical Hemorheology and Microcirculation 저널(Vol. 14, pp. 605-618, 1994)에 공시된 LORCA 혈구 유변계는, 이중 동심원관 구조의 회전형 쿠프레(Couette) 유동 조건에서 레이저를 혈구에 조사하여 회절되어 나오는 영상을 CCD 카메라로 획득하여 이를 컴퓨터 프로그램을 통하여 분석하여 혈구의 변형성을 측정하는 장치이다. 이때, 전단력 또는 전단률은 회전 속도에 좌우되기 때문에 광범위한 전단률 및 전단력에 대한 측정을 위해서는 회전 속도를 달리하면서 반복되는 실험 측정이 요구되며, 실험 후 혈액 샘플이 접촉된 부분을 세척해야 하는 불편함이 있다.

<13> 또한, Blood Cells, Molecules, and Diseases 저널(Vol. 28, pp. 373-384)에 공시된 혈구 변형도 분포 시험기(ARCA)는 회전하는 두 평행 원판(parallel disks) 사이에 회석된 혈액을 주입하고 이때, 회전에 의하여 작용되는 전단력에서의 혈구가 변형된 현상을 직접 현미경과 CCD 카메라를 통하여 영상을 획득한 후, 그 중 초점이 잡힌 영상만을 선별하고 이를 커브피팅 프로그램으로 분석하여 각각의 혈구 들에 대하여 변형성을 분석하여 주어진 전단력 조건에서의 변형성 분포를 얻어내는 장치이다. 이때, 다수의 혈구 영상을 획득하고 영상처리 및 분석하는

데 최소한 1~2시간 정도의 상당한 시간이 소요되는 단점이 있으며 혈액 샘플이 접촉한 기기를 세척해야하는 단점을 갖고 있다.

- <14> 한편, 상기와 같이 개발된 혈구 변형성 측정 장치들을 사용하면서 발견된 문제점 중의 하나는, 혈액 샘플이 기기와 직접적으로 접촉되기 때문에 매번 실험할 때 마다 기기를 세척해야 하는 번거로움과 노력을 필요로 한다는 점이다. 또한, 상기와 같은 종래의 장치들은 실험측정을 위한 전문 훈련을 요구하며, 작동과 분석을 위하여 전문적 지식을 필요로 하고 있어 일반 병원 등과 같은 진료현장에서는 사용하기 곤란하다는 문제점이 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <15> 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위한 것으로서, 본 발명의 목적은 세척이 필요 없는 일회용 혈액 유동 채널 키트(일회용 키트)를 이용하여 극소량의 혈액 샘플을 이용해 짧은 시간 내에 혈구의 변형 특성을 측정할 수 있는, 혈구 변형성 측정 장치를 제공하는 것이다.

【발명의 구성】

- <16> 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명은, 혈구 변형성 측정 장치에 있어서, 혈액 샘플이 직접적으로 접촉하며 일회용으로 사용가능한 일회용 키트(20); 상기 일회용 키트의 한쪽 면에 위치하여 광원을 발생하기 위한 광 발생부(10); 및 상기 일회용 키트에 대기압과 다른 압력을 제공하여 상기 혈액 샘플을 유동시키는 한편, 상기 일회용 키트를 통과하는 혈액 샘플의 혈구들에 의하여 회절된 상기 광원의 영

상을 획득함으로써 상기 혈구의 변형성을 측정하기 위한 측정부(30)를 포함하되, 상기 일회용 키트(20)는, 혈액 샘플이 주입되어 저장되는 샘플 저장실(21); 상기 샘플 저장실과 한 쪽 끝이 연결되어 있으며, 상기 샘플 저장실을 통해 유입된 혈액 샘플이 큰 유동저항을 발생시키며 통과하게 되는 슬릿채널(22); 및 상기 슬릿채널의 다른 한 쪽 끝과 연결되어 있으며, 상기 슬릿채널을 통해 빠져 나온 상기 혈액 샘플을 저장하기 위한 폐샘플 저장실(23)을 포함하고, 상기 측정부(30)는, 연결관 및 밸브(32)를 통해 상기 일회용 키트(20)에 대기압과 다른 압력을 제공하여 상기 혈액 샘플이 유동될 수 있도록 하기 위한 차압 발생기(33); 한 쪽 끝이 상기 차압 발생기 또는 상기 일회용 키트에 연결되어 있어 상기 차압 발생기 또는 상기 일회용 키트내부의 압력을 시간에 따라 연속적으로 측정하기 위한 압력계(34); 상기 슬릿채널을 통과하면서 혈구들에 의하여 회절되어 나온 영상을 투영시키기 위한 스크린(31); 투영된 영상을 획득하기 위한 영상 획득기(35); 상기 압력계 및 영상획득기에서 측정한 값을 이용하여, 시간에 따른 전단력의 변화량을 구하는 한편 상기 전단력에 따른 상기 혈액 샘플의 혈구 변형성을 계산하기 위한 제어기(36), 상기 제어기에서의 계산 결과를 화면 또는 프린터로 출력하기 위한 출력기(37) 및 상기 제어기로 전송되거나 제어기에서 발생된 각종 자료들을 저장하기 위한 저장기(38)를 포함한다.

<17> 즉, 본 발명은 회석된 혈액 샘플을 일회용 저장용기(일회용 키트)에 채운 후, 혈액 샘플이 상기 일회용 키트의 슬릿채널을 통과할 때 광원을 조사하여 회절되어 나온 영상을 스크린에 투영하고 이를 영상으로 획득한 후, 이를 분석해 혈구의 변형도 특성을 측정하기 위한 장치로서, 레이저 회절(Laser diffraction) 및 가변 구동압(variable driving pressure)과 연계된 혈구 변형성 측정 장치에 관한 것이다.

- <18> 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명에 따른 바람직한 일실시예를 상세히 설명하도록 한다.
- <19> 도 1 은 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치의 일실시예 내부 구성도이다.
- <20> 즉, 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치는 도면에 도시된 바와 같이, 혈액 샘플이 직접적으로 접촉하며 일회용으로 사용될 수 있는 일회용 키트(20), 상기 일회용 키트에 광원을 발생하기 위한 광발생부(10) 및 상기 일회용 키트에 대기압보다 낮은 압력을 제공하는 한편, 상기 일회용 키트를 통과하는 혈액 샘플의 혈구들에 의하여 회절된 상기 광원의 영상을 획득함으로써 상기 혈구의 변형성을 측정하기 위한 측정부(30)를 포함하여 구성되어 있다.
- <21> 이때, 상기 일회용 키트(20)는, 혈액 샘플이 주입되어 저장되는 샘플 저장실(21), 상기 샘플 저장실과 한 쪽 끝이 연결되어 있으며, 상기 샘플 저장실을 통해 유입된 혈액 샘플이 큰 유동저항을 발생시키며 통과하게 되는 슬릿채널(22) 및 상기 슬릿채널의 다른 한 쪽 끝과 연결되어 있으며, 상기 슬릿채널을 통해 빠져 나온 상기 혈액 샘플을 저장하기 위한 폐샘플 저장실(23)을 포함하여 구성되어 있다.
- <22> 또한, 상기 측정부(30)는, 연결관 및 밸브(32)를 통해 상기 폐샘플 저장실(23)에 대기압보다 낮은 압력을 제공하기 위한 차압 발생기(33), 한 쪽 끝이 상기 차압 발생기 또는 상기 폐샘플 저장실에 연결되어 있어 상기 차압 발생기 또는 상기 폐샘플 저장실의 압력을 시간에 따라 연속적으로 측정하기 위한 압력계(34), 상기 슬릿채널을 통과하면서 혈구들에 의하여 회절되어 나온 영상을 투영시키기 위한 스크린(31), 투영된 영상을 획득하기 위한 영상 획득기(35), 상기 압력계 및 영상획득기에서 측정한 값을 저장, 계산, 처리하기 위한 제어기(36), 상기 제어기에서의 계산 결과를 화면 또는 프린터로 출력하기 위한 출력기(37) 및 상기 제어기로

전송되거나 제어기에서 발생된 각종 정보들을 저장하기 위한 저장기(38)를 포함하여 구성되어 있다.

<23> 이때, 상기 영상 획득기(35)는, 상기 슬릿채널(22)에서 회절 투과된 영상을 상기 스크린(31)에 투영시킨 후 투영된 영상을 획득할 수도 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 슬릿채널(22)에서 회절 투과된 영상을 상기 스크린(31)에 투영하지 않고 직접 획득할 수도 있다.

<24> 마지막으로, 상기 광 발생부(10)는, 상기 슬릿채널의 한 쪽 면에 위치하여 광원을 발생하는 기능을 수행한다.

<25> 도 2 는 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치 중 일회용 키트의 일실시에 외부 구성도로써, 도 1 에 도시된 일회용 키트(20)의 외부 구성을 나타낸 것이다.

<26> 즉, 도 2 에 도시된 상기 일회용 키트(20)는, 상기에서 설명한 바와 같이 샘플 저장실(21), 슬릿채널(22), 폐샘플 저장실(23)을 포함하고 있으며, 일체형 또는 조립형으로 구성될 수 있다.

<27> 특히, 상기 슬릿채널(22)의 두께는 수 마이크로 미터에서 수백 마이크로미터 크기로 제작할 수 있으며, 본 실시예에서는 200 마이크로미터를 사용하는 것으로 설명하겠다.

<28> 또한, 상기 샘플 저장실(21) 및 폐샘플 저장실(23)은 고무 또는 실리콘 등의 마개(24)로 밀폐될 수 있다.

<29> 한편, 상기와 같은 일회용 키트(20)를 이용할 때 소요되는 혈액의 양은 5 마이크로 리터의 극소량으로서, 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치는 상기와 같은 극소량의 혈액을 이용하여 PVP 용액과 같은 고점도 액체에 희석하여 혈구 변형성을 측정할 수 있게 된다.

- <30> 도 3 은 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치 중 일회용 키트에 혈액 샘플이 채워진 초기 형태를 나타낸 예시도로서, 도 2 에 도시된 일회용 키트의 단면을 나타낸 것이다.
- <31> 즉, 혈액 샘플을 샘플 저장실(21)에 주입하면, 모세관 효과(capillary effect)로 인하여 도면에 도시된 바와 같이 혈액 샘플은 슬릿채널(22)의 중간 부분까지 채워지지만 혈액 샘플의 높은 점도로 인해 더 이상 채워지지 않는다.
- <32> 이때, 상기 샘플 저장실(21)에 저장되어 있는 혈액 샘플은 폐샘플 저장실(23)에 부가되는 진공 압력에 의하여 샘플 저장실(21)로부터 슬릿 채널(22)을 지나 폐샘플 저장실(23)로 유입되는데, 이때 상기 슬릿채널(22)에서는 큰 유동 저항과 함께 전단력이 혈구에 작용하게 되며, 상기 전단력에 노출된 혈구들은 변형되어져 폐샘플 저장실(23)로 유입된다.
- <33> 도 4 는 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치의 일 실시예 외부 구성도로서, 도 4 를 참조하여 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치의 동작 방법을 설명하면 다음과 같다.
- <34> 즉, 상기 광 발생부(10)의 레이저, 레이저 다이오우드(LASER DIODE) 또는 발광다이오우드(LED)와 같은 광원이 광학적으로 투명한 슬릿채널(22)에 조사되면, 전단력에 의하여 변형된 혈구들에 의하여 조사된 빛은 회절(diffraction) 간섭되고 이때, 투과되어 나오는 빛은 스크린(31)에 투영되며, 이를 영상 획득기(35)가 획득하게 된다.
- <35> 도 5 는 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치를 통해 수집된 영상 자료의 다양한 예시도로서, 도면에 도시된 바와 같이 전단력이 0에 가까울 때에는 원형 모양이었던 적혈구가, 높은 전단력에 노출된 경우 타원형으로 길게 변형됨을 알 수 있으며, 이를 보다 자세히 설명하면 다음과 같다.

- <36> 즉, 슬릿채널(22)을 통해 다수의 혈구(plural blood cells)가 전단 유동장 내부에 존재하는 전단력에 의하여 변형되어 흐를 때, 외부로부터 적절한 파장(wave length)을 갖고 있는 빛(10)을 조사시키면 이 빛은 혈액 샘플을 통과하며 회절 및 간섭을 일으키게 되고, 통과된 빛을 스크린(31)에 투영하면 투영된 이미지는 다수의 혈구들의 변형된 모습이 하나의 통합 영상으로서 나타나게 된다.
- <37> 특히, 유동의 속도 또는 전단력의 크기에 따라 혈구의 모양이 변화하는데, 본 발명에서는 측정 초기에 높은 차압으로 인하여 유동 속도가 빠르게 유동되며 이 때, 전단력도 크게 작용하여 혈구가 크게 변형되고 이 때의 회절 이미지는 중형비가 매우 큰 타원형으로 나타난다. 반면에 유동속도가 점차 감소하면 이에 대응하는 전단력도 감소하게 되며 혈구는 본래의 형상인 원형으로 복원되며 이에 따른 회절 이미지는 원형에 가깝게 된다.
- <38> 한편, 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치는 영상 획득기(35)에 의하여 획득된 영상의 장축과 단축의 길이를 영상처리분석 프로그램에 의하여 분석하여 변형 인덱스(DEFORMATION INDEX, DI)를 결정할 수 있다.
- <39> 도 6 은 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치에서 측정된 시간-차압(differential pressure)의 일실시에 그래프이다.
- <40> 즉, 도 6 에 도시된 그래프는 차압 발생기(32)와 연결된 폐샘플 저장실(23)의 압력과 대기압의 압력차를 시간에 따라 측정한 것으로서, 차압 발생기(33)가 폐샘플 저장실(23)에 대기압보다 낮은 압력을 걸어주면, 상기 차압에 의하여 샘플 저장실(21)의 혈액 샘플이 슬릿채널(22)을 통하여 폐샘플 저장실(23)로 유입된다.

- <41> 이때, 유입되는 혈액 샘플의 체적에 의하여 폐샘플 저장실(23)의 압력은 초기의 진공압력으로부터 점차 증가하여, 대기압 값으로 점차 접근하며 최종적으로는 두 저장실(21,23)간에 압력 평형을 이루며 측정이 완료된다. 즉, 도 6 을 통해 차압은 지수함수적으로 감소하며 시간이 지날수록 점근적으로 평형압력에 도달함을 알 수 있다.
- <42> 한편, 혈액샘플의 점도와 초기 차압을 매 실험마다 일정하게 유지하게 되면 동일한 압력-시간 곡선을 얻을 수 있으며, 따라서 별도의 압력 측정 없이도 시간에 따른 압력을 예측할 수도 있다.
- <43> 도 7 은 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치를 통해 분석된 혈구의 변형성을 전단응력(wall shear stress)-변형인덱스(DI)로 나타낸 일실시에 그래프이다.
- <44> 즉, 도 7 은 상기한 바와 같이 가변 구동 압력이 부가된 조건에서 혈구가 변형되어 흘러가는 영상을 다수 획득하여 이를 영상처리 프로그램으로 분석하여 혈구의 변형성을 각각 분석 후 이를 전단응력(wall shear stress)-변형인덱스(DI)로 나타낸 것이다.
- <45> 이때, 변형인덱스는 회절 영상의 장축길이(A)와 단축길이(B)로서 나타낸 것으로서 아래의 [수학식 1]과 같이 정의된다.
- <46> 【수학식 1】 $DI = (A-B)/(A+B)$
- <47> 즉, 변형인덱스(DI)는 전단력이 작으면 거의 0에 가까운 값, 즉 원형임을 나타내고 전단력이 커질수록 DI값은 증가한다.
- <48> 한편, 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치의 작동 원리 및 혈구 변형성 측정 방법을 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

- <49> 먼저, 혈액 샘플을 샘플 저장실(21)에 주입한다. 이때, 샘플 저장실(21)에 주입된 일부 혈액 샘플은 모세관 효과(capillary effect)로 인하여 샘플 저장실에 연결된 슬릿채널(22)에 일부 유입되기도 한다.
- <50> 다음으로, 차압 발생기(33)가 작동하여 대기압과 다른 차압을 형성한다. 즉, 본 실시예에서는 대기압보다 낮은 진공압을 형성한다. 이와 같이 진공압이 형성된 차압 발생기(33)는 밸브 장치(32)에 의하여 폐샘플 저장실(23)과 연결되어, 폐샘플 저장실(23)의 압력을 대기압 이하로 강하시킨다. 이때, 연결관을 통해 상기 차압 발생기(33) 또는 폐샘플 저장실(23)과 연결되어 있는 압력계(34)는 폐샘플 저장실(23)의 진공압력을 계속적으로 측정하게 된다.
- <51> 한편, 대기압에 노출된 샘플 저장실(21)과 낮은 압력이 걸려있는 폐샘플 저장실(23)과의 압력 차이에 의하여 발생된 구동력에 의해, 상기 혈액 샘플은 샘플 저장실(21)로부터 슬릿채널(22)을 통해 폐샘플 저장실(23)로 유동하게 된다.
- <52> 이때, 밀폐된 폐샘플 저장실(23)의 일정한 내부 체적에 유입되는 혈액 샘플의 체적에 의하여 공기의 체적은 작아지고 이에 따른 공기의 압력은 증가한다. 따라서, 샘플 저장실(21)과 폐샘플 저장실(23)의 압력차는 지수함수적으로 감소하며 시간이 지남에 따라 두 저장실의 압력은 점차 평형을 이루며 최종적으로 혈액 샘플의 흐름은 정지하게 되고 측정 과정은 종료되게 된다.
- <53> 한편, 측정된 압력은 샘플 저장실(21)과 폐샘플 저장실(23)간의 압력 차로써, 이러한 차압(ΔP)을 통해 이미 공지된 계산식을 이용하여 전단률 및 전단력을 아래의 [수학식 2]를 통해 계산할 수 있다. 즉, 폐샘플 저장실(23)의 체적에 대하여 이상기체 상태방정식을 적용하면 각각의 시간에 해당하는 내부 체적(V)을 계산할 수 있다.

<54> 【수학식 2】 $P_{wi} V_{wi} = P_w(t) V_w(t)$

<55> 혈액 샘플이 슬릿채널(22)을 통하여 폐샘플 저장실(23)로 이송되면서 밀폐된 폐샘플 저장실(23)의 압력[$P_w(t)$]은 시간에 따라 점차 증가하게 되고 폐샘플 저장실(23)내부의 공기 체적[$V_w(t)$]은 감소하게 된다. 이때, $P_w(t)$ 는 압력계(34)에 의하여 측정되거나 환산되는 값이므로 결국, 상기 [수학식 2]를 이용하여 매 순간의 폐샘플 저장실(23)의 공기 체적[$V_w(t)$]을 계산할 수 있다. 상기 [수학식 2]에서 하첨자 i 와 w 는 각각 초기치 및 폐샘플 저장실을 나타낸다.

<56> 이때, 상기에서 구한 폐샘플 저장실(23)의 공기의 내부 체적의 감소는 혈액 샘플의 유입 체적증가와 동일하다.

<57> 【수학식 3】 $\Delta V_{w,air} = \Delta V_{liq}$

<58> 한편, 시간에 따른 혈액 샘플의 체적변화를 시간에 대해 1차 미분하면 단위시간당 모세관을 통과하는 시험유체의 체적 유량(volume flow rate, Q)이 된다.

<59> 【수학식 4】 $Q = [\Delta V_{liq} / \Delta t]$

<60> 이때, 슬릿채널(22)의 양단에 걸린 구동 압력과 유량을 이용하여 주어진 슬릿채널(22)을 직사각 채널로 가정하고 그 채널의 간격, 폭 및 길이를 각각 H, W, L이라 하면, 이에 상응하는 전단력을 계산하는 식은 아래의 [수학식 5]와 같다.

<61> 【수학식 5】 $\gamma = (1/3)[6Q/(WH^2)] [2 + \{d(\ln Q)/d(\ln \tau)\}]$

<62> 상기 [수학식 5]에서 전단응력은 아래의 [수학식 6]과 같이 계산된다.

<63> 【수학식 6】 $\tau = [\Delta P(t) \cdot H/L] / [(1 + 2H/W)]$

<64> 상기 [수학식 6]에서, τ 는 벽에서의 전단응력을 나타낸다.

<65> 한편, 상기에서 전단력을 체적을 이용하여 계산하는 방식 대신에 다른 방식이 적용될 수 있다. 즉, 혈액 샘플을 준비할 때, 버퍼용액(buffer solution)과 혈액을 약 100대 1, 또는 200대 1로 혼합하는데, 이때 소요되는 혈액의 양은 약 5 마이크로 리터이다. 이와 같이 혈액 샘플의 부피비가 매우 적기 때문에 혈액 샘플의 점도는 버퍼액의 점도와 별 차이가 없게 된다. 따라서, 혈액 샘플의 점도는 이미 알고 있는 버퍼액의 점도로 간주하여도 무방하다. 따라서, 상기에서 설명된 본 발명의 실시예에서는 압력계를 사용하였지만, 혈액 샘플의 점도를 미리 알고 있다는 점을 이용하고, 또한 이미 알고 있는 유동저항관의 기하형상에 대한 재원 및 미리 정해진 진공압력 등을 이용하면 시간에 따른 압력 변화를 미리 계산할 수 있다. 또는 한번의 모의 실험을 통해 시간에 따른 압력을 측정하여 이를 여타의 실험에 적용할 수 있다. 즉, 시간에 따른 압력을 이용하여 전단력을 계산할 수 있다.

<66> 즉, 본 발명의 실시예 중의 하나로서, 별도의 압력 측정 없이도 사전에 측정된 시간에 따른 압력을 통해 시간에 따른 전단응력을 미리 얻을 수 있다는 것은 본 발명의 특징중의 하나가 될 수 있다. 또한, 상기와 같이 미리 계산되어서 얻은 전단응력에 대해 매 시간마다 측정되는 혈구 변형성만을 실제 측정하여 각 시간에 해당하는 전단력과 변형성을 그래프로 도시할 수 있다.

<67> 상기와 같이 구동 차압(driving differential pressure)이 점차 감소하는 과정 동안, 슬릿채널(22)을 흐르는 혈액 샘플 내의 혈구(blood cells)들은 유동에 의해 발생하는 전단력에 의해 변형된 상태로 흐르게 되며, 이때, 레이저 다이오우드와 같은 광원(10)이 광학적으로 투명한 슬릿채널에 조사되며 빛은 슬릿 내부에 흐르고 있는 혈구들에 의하여 회절되거나 간섭을 일으키며 일부의 빛이 슬릿을 통과하고 스크린(31)에 투영된다.

- <68> 이때, 투영된 영상은 다수의 혈구의 형상에 의하여 회절간섭된 영상으로서 혈구들의 평균 형상을 나타내는 특성을 띄게 되는데, 이를 흔히 레이저 회절법(laser-diffraction technique)이라 하여 광학 분야에서는 오래 전부터 공지된 기법이다. 이때, 압력계(34) 및 영상 획득기(35)로부터 획득된 신호 입력 값은 각 시간에 따라 제어기(36)에서 처리되는 한편, 저장기(38)에 저장된다.
- <69> 이때, 압력은 간단한 수학적 관계식을 통하여 전단응력 및 전단률 등으로 환산되고, 투영 영상의 기하학적 형상은 전용 영상 처리분석 프로그램을 통하여 분석되며, 이를 상기 제어기(36)가 다시 커브피팅(curve-fitting) 프로그램으로 분석하여 타원의 장축과 단축의 중평비를 분석하여 각각의 변형성 인덱스(DI)를 계산하여 그 결과를 작용하는 전단력에 대하여 그래프 또는 표로 나타내게 된다.
- <70> 한편, 혈구의 변형성은 온도에 따라 영향을 받을 수 있기 때문에 측정 온도를 일정한 온도로 제어할 필요가 있다. 따라서, 본 발명의 구성에서도 혈액과 접촉하는 일회용 키트(20)를 일정한 온도로 유지시키기 위하여 일회용 키트를 미리 정해진 챔버 내에서 열적 평형을 유지시키며 보관하다가 사용하여야 한다. 또한, 측정시간 동안, 키트의 온도 변화를 최소화하기 위하여 접촉되는 시스템 부위에 온도를 가열하거나 냉각시킬 수 있어 일정한 온도로 유지할 수 있는 온도제어 Block 또는 water-jacket을 설치할 수 있다. 본 발명의 실시예로는 일회용 키트(20)가 접촉하는 부위에 열전소자(thermo-electric component)를 이용하여 온도를 제어하였다. 또한, 할로겐램프 등으로 본 발명에 따른 장치 주변 공기의 온도를 미리 정한 온도로 예열할 수 있도록 구성할 수도 있다.
- <71> 한편, 도 2에 도시된 바와 같이, 본 발명의 장치 구성 중 혈액 샘플이 직접적으로 접촉하는 일회용 키트(20)는 샘플 저장실(21), 슬릿채널(22), 폐샘플 저장실(23) 등을 포함하는 일

체형 요소로서, 사용후 폐기 처분할 수 있도록 설계 제작됨으로써 일반 병원과 같은 환경하에서 세척 과정 없이 일련의 측정이 가능하도록 하였다. 이때, 상기와 같은 일회용 키트(20)는 동시에 극소량의 혈액샘플 만으로도 측정이 가능하도록 설계되어야 한다. 이를 위해서 상기 일회용 키트(20)는 널리 알려진 미세구조물 제작기법을 통하여 제작되거나 또는 정밀 사출을 통해 제작될 수 있다. 본 발명의 실시예에서는 광학적으로 투명한 플라스틱 소재를 정밀사출하여 상기 일회용 키트(20)를 제작하였다. 상기와 같은 플라스틱 사출성형물은 일회용으로 사용하기에 매우 경제적으로 적합하여 혈액과 같이 병원체의 오염 등이 우려되는 경우에 있어 측정 후 폐기할 수 있어 매우 편리한 장점을 갖고 있다.

<72> 또한, 본 발명에서 사용되는 상기 광 발생부(10)는 점광원 형태를 지니며 혈구에 의해 회절이 일어날수 있는 파장대(wave length range)를 갖는 광원이 필요하다. 즉, 적혈구와 회절을 일으키기에 적합한 파장대로는 350 nm ~ 690 nm 정도로서, 본 발명의 실시예에서는 650 nm 파장을 갖는 Laser diode를 이용하였다.

<73> 또한, 투영된 영상을 획득하는 영상 획득기(35)로는 CCD 센서 array, CCD 카메라, web 카메라 혹은 비디오 카메라와 같은 영상 획득장치가 사용될 수 있으며, 본 발명의 실시예에서는 CCD카메라를 통해 영상을 획득하였다. 한편, CCD 센서 어레이를 사용할 경우, 투영 스크린(31)없이 직접 영상을 획득할 수도 있다.

<74> 도 8 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치 중 차압 발생기의 일실시에 외부 구성도로써, 도 1에 도시된 차압 발생기(33)의 일예를 나타낸 것이다.

<75> 즉, 상기 차압 발생기(33)는 직선운동(LM) 가이드(43)와 같은 장치에 스텝 모터(42) 등을 연결하여 상기 스텝모터(42)가 상기 제어기(36)의 제어를 받도록 구성되어 있으며, 상기 직

선운동 가이드(43)가 초기 위치에서 일정량만큼 전진 또는 후진 함으로써 피스톤-실린더 장치 또는 주사기와 같은 장치(41) 내부에 대기압보다 높거나 낮은 압력을 형성하게 된다.

<76> 도 9 는 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치의 또 다른 일실시에 내부 구성도로서, 가압형 구동방식을 이용한 차압 발생기(33-1)를 포함하는 혈구 변형성 측정 장치를 도시한 것이다.

<77> 즉, 도 1 내지 도 7 을 참조하여 설명된 본 발명의 구동방식은 차압 구동형으로서 특히 진공 구동방식에 대하여 설명하였지만, 이와는 다른 가압형 구동방식도 가능하다.

<78> 한편, 상기와 같은 가압형 구동방식을 적용한 본 발명에 따른 혈구 변형성 측정 장치는 도 9 에 도시된 바와 같이, 혈액 샘플이 주입되어 저장되는 샘플 저장실(21), 상기 샘플 저장실과 한 쪽 끝이 연결되어 있으며, 상기 샘플 저장실을 통해 유입된 혈액 샘플이 큰 유동저항을 발생시키며 통과하게 되는 슬릿채널(22), 상기 슬릿채널의 다른 한 쪽 끝과 연결되어 있으며, 상기 슬릿채널을 통해 빠져 나온 상기 혈액 샘플을 저장하기 위한 폐샘플 저장실(23), 연결관 및 밸브(32)를 통해 상기 샘플 저장실(21)에 대기압보다 높은 압력을 제공하기 위한 차압 발생기(33-1), 한 쪽 끝이 상기 차압 발생기에 연결되어 있으며 상기 차압 발생기의 압력을 시간에 따라 연속적으로 측정하기 위한 압력계(34), 상기 슬릿채널의 한 쪽 면에 부착되어 광원을 발생하기 위한 광 발생부(10), 상기 슬릿채널을 통과하면서 혈구들에 의하여 회절되어 나온 영상을 투영시키기 위한 스크린(31), 투영된 영상을 획득하기 위한 영상 획득기(35), 상기 압력계 및 영상획득기에서 측정한 값을 저장, 계산, 처리하기 위한 제어기(36), 상기 제어기에서의 계산 결과를 화면 또는 프린터로 출력하기 위한 출력기(37) 및 상기 제어기로 전송되거나 제어기에서 발생된 각종 자료들을 저장하기 위한 저장기(38)를 포함하여 구성되어 있다.

<79> 이때, 상기와 같은 가압형 구동 방식을 이용한 차압 발생기(33-1)를 포함하는 본 발명에 따른 또 다른 혈구 변형성 측정 장치는, 상기 차압 발생기(33-1)가 상기 도 8에 대한 설명에서 언급한 두 가지 압력 생성 방법 중 대기압보다 높은 압력을 형성하는 방법을 이용하고 있다는 점 및 이로 인해 상기 밸브(32), 차압 발생기(33-1) 및 압력계(34)가 도 1에 도시된 혈구 변형성 측정 장치와는 달리 샘플 저장실(21)쪽에 연결되어 있다는 차이만 있을 뿐 다른 기능 및 동작은 상기에서 설명된 방법이 동일하게 적용될 수 있다.

<80> 또한, 상기와 같은 가압형 구동방식의 경우에도 마찬가지로, 차압 발생기(33-1)와 연결된 샘플 저장실(21)의 압력과 대기압의 압력차를 시간에 따라 도시하면 도 6과 같이 나타난다. 즉, 차압 발생기(33-1)가 샘플 저장실(21)에 대기압보다 높은 압력을 걸어주면, 이런 차압에 의하여 샘플 저장실(21)의 혈액 샘플이 슬릿채널(22)을 통하여 폐샘플 저장실(23)로 유입된다. 이 때, 유입되는 혈액 샘플의 체적에 의하여 밀폐된 폐샘플 저장실(23)의 압력은 초기의 압력에서 점차 증가하면서 최종적으로는 두 저장실간에 압력 평형을 이루며 측정이 완료된다. 즉, 도 6에서 보듯이 차압은 지수함수적으로 감소하며 시간이 지날수록 점근적으로 평형압력에 도달하게 된다.

<81> 이상의 본 발명은 상기에서 기술된 실시예들에 의해 한정되지 않고, 당업자들에 의해 다양한 변형 및 변경을 가져올 수 있으며, 이는 첨부된 청구항에서 정의되는 본 발명의 취지와 범위에 포함된다.

【발명의 효과】

<82> 상기와 같은 본 발명은 매우 짧은 시간 내에 미소량의 혈액을 이용하여 혈구의 변형성 측정이 가능하며, 다수의 혈구들의 변형성 분포 특성을 한 번의 측정을 통해서 얻을 수 있다는 우수한 효과가 있다.

- <83> 또한, 본 발명은 혈액 샘플이 접촉하는 부분은 모두 일회용 키트로 제작 가능하기 때문에 진료현장에서의 실시간 임상 적용에 매우 유리하다는 우수한 효과가 있다.
- <84> 또한, 본 발명은 시간에 따라 가변의 압력을 가하여 다수의 전단력(shear stress)에 대하여 생명체 순환 혈액의 혈구 변형성을 측정할 수 있다는 우수한 효과가 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

혈구 변형성 측정 장치에 있어서,

혈액 샘플이 직접적으로 접촉하며 일회용으로 사용가능한 일회용 키트(20);

상기 일회용 키트의 한쪽 면에 위치하여 광원을 발생하기 위한 광 발생부(10); 및

상기 일회용 키트에 대기압과 다른 압력을 제공하여 상기 혈액 샘플을 유동시키는

한편, 상기 일회용 키트를 통과하는 혈액 샘플의 혈구들에 의하여 회절된 상기 광원의 영상을 획득함으로써 상기 혈구의 변형성을 측정하기 위한 측정부(30)를 포함하되,

상기 일회용 키트(20)는,

혈액 샘플이 주입되어 저장되는 샘플 저장실(21); 상기 샘플 저장실과 한 쪽 끝이 연결되어 있으며, 상기 샘플 저장실을 통해 유입된 혈액 샘플이 큰 유동저항을 발생시키며 통과하게 되는 슬릿채널(22); 및 상기 슬릿채널의 다른 한 쪽 끝과 연결되어 있으며, 상기 슬릿채널을 통해 빠져 나온 상기 혈액 샘플을 저장하기 위한 폐샘플 저장실(23)을 포함하고,

상기 측정부(30)는,

연결관 및 밸브(32)를 통해 상기 일회용 키트(20)에 대기압과 다른 압력을 제공하여 상기 혈액 샘플이 유동될 수 있도록 하기 위한 차압 발생기(33); 한 쪽 끝이 상기 차압 발생기 또는 상기 일회용 키트에 연결되어 있어 상기 차압 발생기 또는 상기 일회용 키트내부의 압력을 시간에 따라 연속적으로 측정하기 위한 압력계(34); 상기 슬릿채널을 통과하면서 혈구들에 의하여 회절되어 나온 영상을 투영시키기 위한 스크린(31); 투영된 영상을 획득하기 위한 영상 획득기(35); 상기 압력계 및 영상획득기에서 측정한 값을 이용하여, 시간에 따른 전단력의 변

화량을 구하는 한편 상기 전단력에 따른 상기 혈액 샘플의 혈구 변형성을 계산하기 위한 제어기(36), 상기 제어기에서의 계산 결과를 화면 또는 프린터로 출력하기 위한 출력기(37) 및 상기 제어기로 전송되거나 제어기에서 발생된 각종 자료들을 저장하기 위한 저장기(38)를 포함하는 혈구 변형성 측정 장치.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

상기 차압 발생기(33)는,

연결관 및 밸브(32)를 통해 상기 일회용 키트의 폐샘플 저장실(23)에 대기압 보다 낮은 압력을 제공함으로써 상기 혈액 샘플이 상기 샘플 저장실(21)로부터 슬릿채널(22)을 거쳐 폐샘플 저장실(23)로 유동될 수 있도록 하는 것을 특징으로 하는 혈구 변형성 측정 장치.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서,

상기 차압 발생기(33)는,

연결관 및 밸브(32)를 통해 상기 일회용 키트의 샘플 저장실(21)에 대기압 보다 높은 압력을 제공함으로써 상기 혈액 샘플이 상기 샘플 저장실(21)로부터 슬릿채널(22)을 거쳐 폐샘플 저장실(23)로 유동될 수 있도록 하는 것을 특징으로 하는 혈구 변형성 측정 장치.

【청구항 4】

제 1 항에 있어서,

상기 슬릿채널(22)은 광학적으로 투명하며 단면이 직사각형인 것을 특징으로 하는 혈구 변형성 측정 장치.

【청구항 5】

제 1항에 있어서,

상기 일회용 키트(20)는,

실리콘, 석영, 실리카, 유리, 레이저 가공 가능한 폴리머, 사출성형 폴리머, 세라믹 중 적어도 어느 하나의 재질로 구성되는 것을 특징으로 하는 혈구 변형성 측정 장치.

【청구항 6】

제 1 항에 있어서,

상기 일회용 키트(20)는 온도에 따른 영향을 받지 않도록 하기 위하여,

열적 평형 유지가 가능한 챔버 내에 구비되어 있거나, 또는 온도를 가열하거나 냉각시킬 수 있는 장치에 의해 온도가 제어되거나, 또는 주변 공기의 온도가 조절될 수 있도록 구성되는 것을 특징으로 하는 혈구 변형성 측정 장치.

【청구항 7】

제 1 항에 있어서,

상기 영상 획득기(35)는,

상기 슬릿채널(22)에서 회절 투과된 영상을 상기 스크린(31)에 투영시킨 후 투영된 영상을 획득하는 것을 특징으로 하는 혈구 변형성 측정 장치.

【청구항 8】

제 1 항에 있어서,

상기 영상 획득기(35)는,

상기 슬릿채널(22)에서 회절 통과된 영상을 상기 스크린(31)에 투영하지 않고 직접 획득하는 것을 특징으로 하는 혈구 변형성 측정 장치.

【청구항 9】

제 1 항에 있어서,

상기 영상 획득기(35)는,

CCD 카메라, CCD센서 array, 디지털 카메라, web 카메라, 고속 CCD 비디오 중 적어도 어느 하나로 구성되는 것을 특징으로 하는 혈구 변형성 측정 장치.

【청구항 10】

제 1항에 있어서,

상기 광 발생부(10)는,

레이저, 레이저 다이오우드 또는 발광다이오우드(LED) 중 적어도 어느 하나로 구성되는 것을 특징으로 하는 혈구 변형성 측정 장치.

【청구항 11】

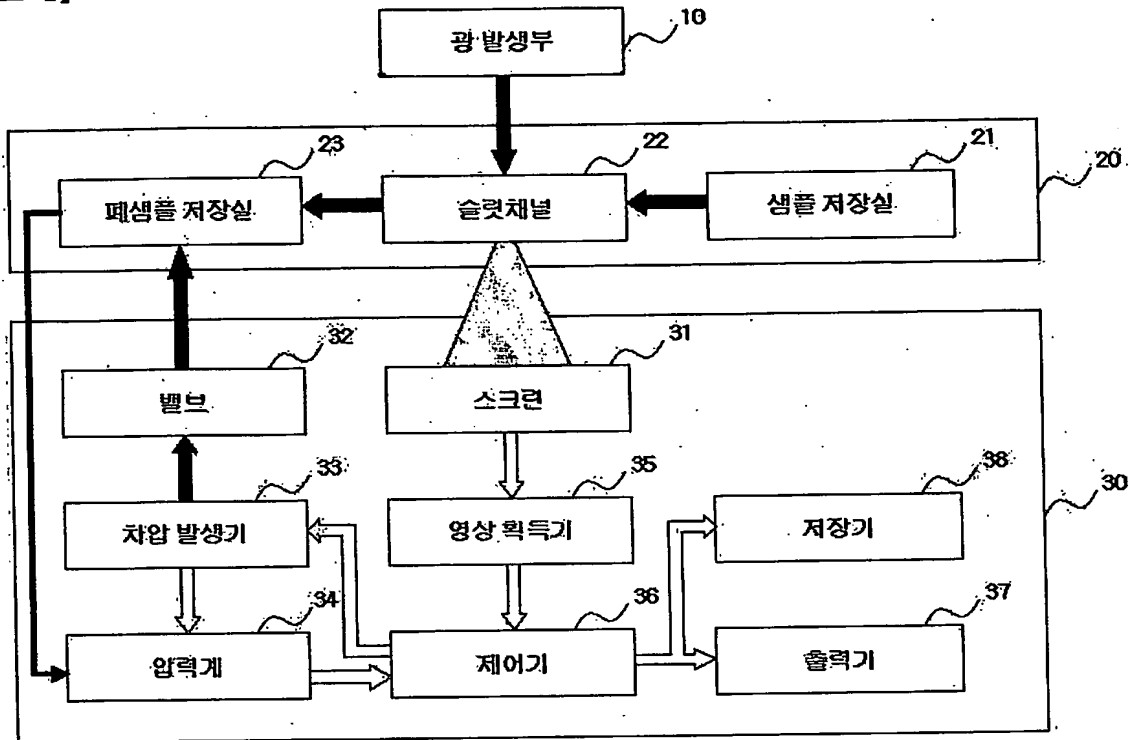
제 1 항에 있어서,

상기 제어기(36)는,

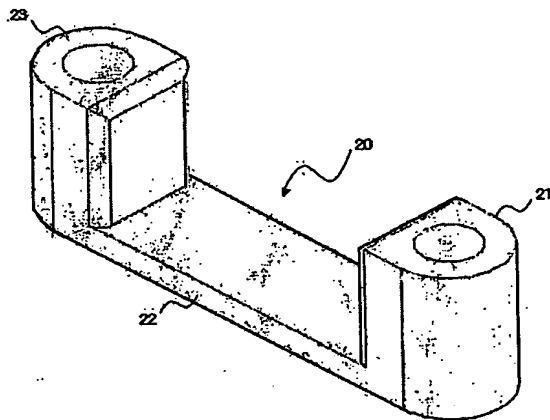
상기 혈액 샘플에 가하여지는 전단력의 세기를 상기 압력계(34)로부터 측정된 압력값을 이용하여 구하는 것이 아니라, 사전에 측정된 상기 슬릿채널 내부의 시간에 따른 압력을 이용하여 미리 계산하여 두는 한편, 미리 계산되어진 시간에 따른 전단력을 이용하여 각 시간에 따른 혈구 변형성을 계산하는 것을 특징으로 하는 혈구 변형성 측정 장치.

【도면】

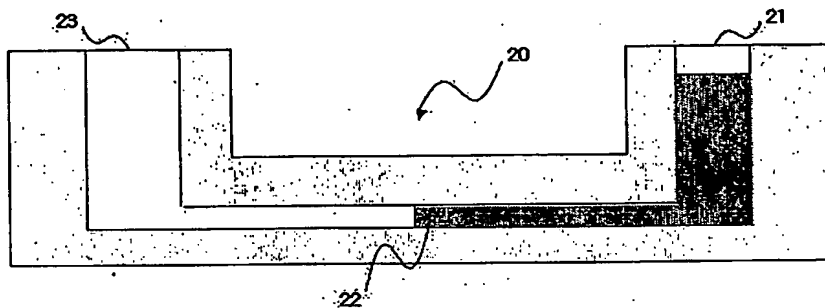
【도 1】



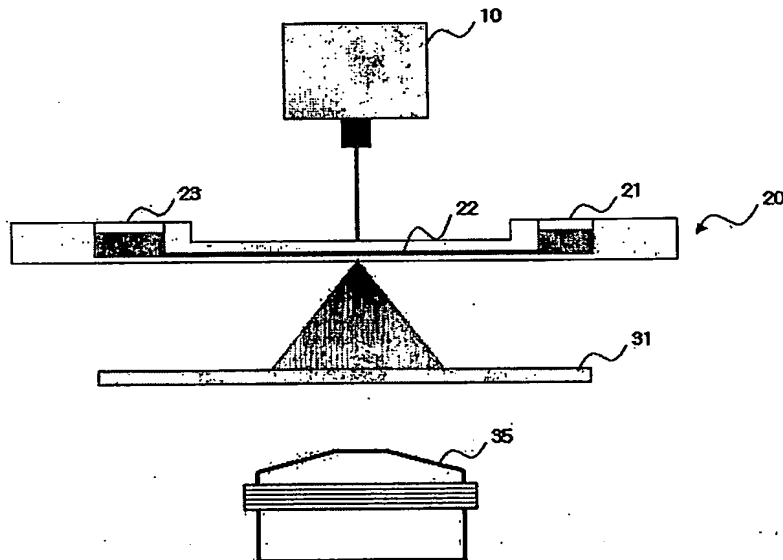
【도 2】



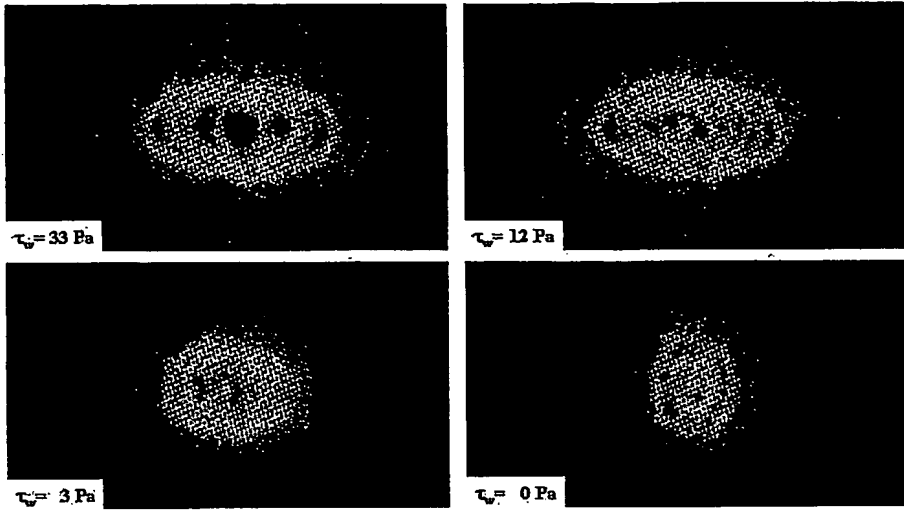
【도 3】



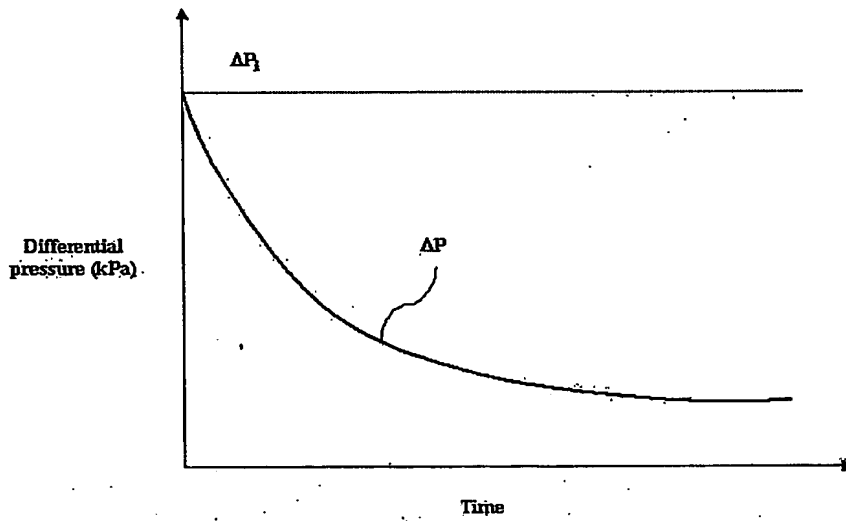
【도 4】



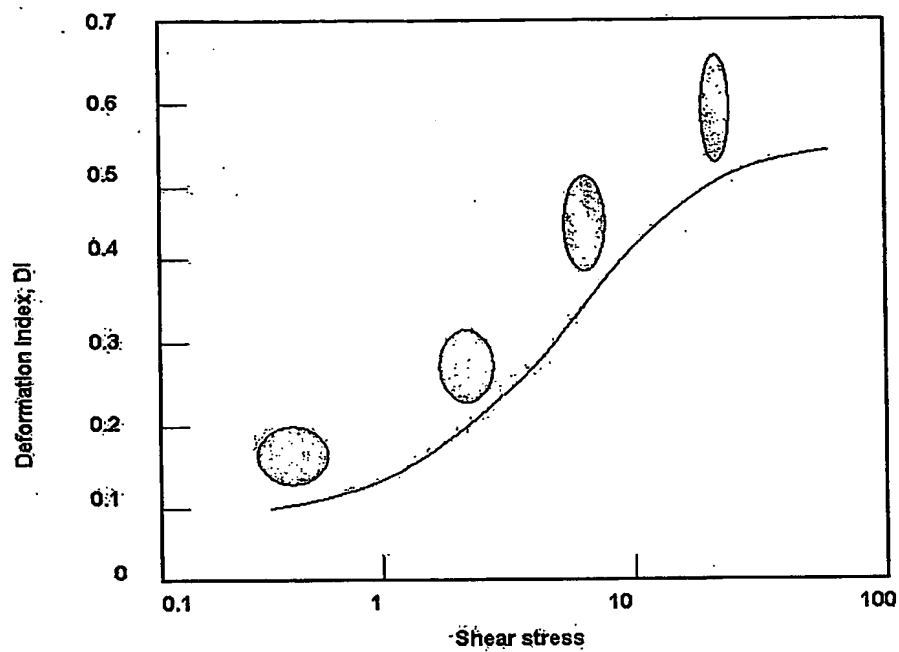
【도 5】



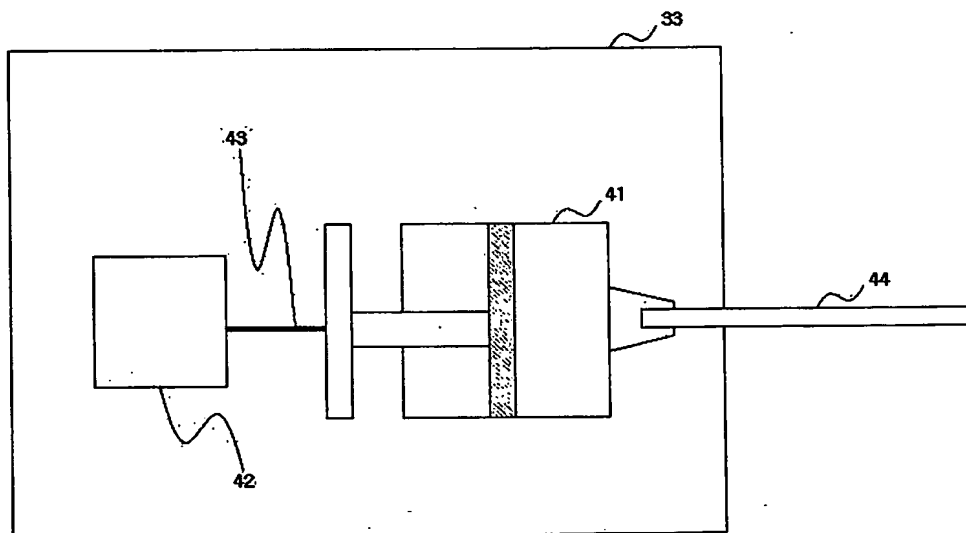
【도 6】



【도 7】



【도 8】



【도 9】

